Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 157 del 7 luglio 2004 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Mercoledì, 7 luglio 2004** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 06 85081

N. 120

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 23 giugno 2004.

Modifica degli stampati di specialità medicinali contenenti nimesulide/nimesulide beta-ciclodestrina, per uso sistemico e per uso topico.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 23 giugno 2004.

Modifica degli stampati di specialità medicinali contenenti nimesulide/nimesulide beta-ciclodestrina, per uso sistemico e per uso topico.

IL DIRIGENTE GENERALE
DEI FARMACI E DEI DISPOSITIVI MEDICI

Visto il decreto legislativo 3 febbraio 1993, n. 29, e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto il decreto del Presidente della Repubblica 28 marzo 2003, n. 129, concernente il regolamento recante norme di organizzazione del Ministero della salute;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, concernente il riordinamento del Ministero della sanità;

Visto il decreto legislativo 29 maggio 1991, n. 178, e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 540, e successive modificazioni ed integrazioni;

Vista la procedura di arbitrato, EMEA/H/A/31/489, prevista dall'art. 31 della direttiva europea 2001/83 come modificata;

Considerato il parere del CPMP (Comitato europeo specialità medicinali dell'EMEA, Agenzia europea valutazione medicinali) n. 3086/03 reso nella riunione del 24 luglio 2003, che raccomanda il mantenimento dell'autorizzazione alla immissione in commercio delle specialità medicinali contenenti nimesulide/nimesulide beta-ciclodestrina, per uso sistemico e per uso topico, secondo le modifiche apportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, parte integrante del suddetto parere;

Vista la decisione della Commissione europea pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Comunità europea in data 26 aprile 2004;

Ritenuto, a tutela della salute pubblica, di dover provvedere a modificare gli stampati delle specialità medicinali contenenti nimesulide/nimesulide beta-ciclodestrina;

Decreta:

Art. 1.

1. È fatto obbligo a tutte le aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali a base di nimesulide/nimesulide beta-ciclodestrina, per uso sistemico e per uso topico, autorizzate con procedura di autorizzazione di tipo nazionale, di modificare il riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo secondo quanto indicato negli allegati I e II che costituiscono parte integrante del presente decreto.

2. Le modifiche di cui al comma 1 — che costituiscono parte integrante del decreto di autorizzazione rilasciato per ciascuna specialità medicinale — dovranno essere apportate immediatamente per il riassunto delle caratteristiche del prodotto ed entro e non oltre trenta giorni dalla data di pubblicazione del presente decreto nella *Gazzetta Ufficiale*, per il foglio illustrativo.

3. Entro e non oltre trenta giorni dalla data di pubblicazione del presente decreto le confezioni presenti in commercio dovranno essere distribuite con le informazioni aggiornate.

4. Successivamente alla pubblicazione del presente decreto le aziende titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità medicinali a base di nimesulide/nimesulide beta-ciclodestrina, per uso sistemico e topico, dovranno far pervenire attestazione comprovante il versamento secondo le tariffe previste dalle disposizioni vigenti per le variazioni di tipo II.

5. Le disposizioni di cui sopra si applicano anche a tutte le specialità medicinali a base di nimesulide/nimesulide beta-ciclodestrina, per uso sistemico e per uso topico, autorizzate successivamente alla data di entrata in vigore del presente decreto.

Il presente decreto entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 23 giugno 2004

Il dirigente generale: MARTINI

Allegato I
Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Ia Nimesulide 100 mg compresse, 100 mg granulato per sospensione orale, Mite 50 mg granulato per sospensione orale,200 mg supposte

Ib Nimesulide betaciclodestrina 400 mg compresse, 400 mg granulato per sospensione orale

Ic Nimesulide3% gel

Allegato Ia

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Nimesulide 100 mg compresse**,** 100 mg granulato per sospensione orale, Mite 50 mg granulato per sospensione orale,200 mg supposte

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<nimesulide> 100 mg compresse
<nimesulide> Mite 50 mg granulato per sospensione orale
<nimesulide> 100 mg granulato per sospensione orale
<nimesulide> 200 mg supposte

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di nimesulide.
Ogni bustina di granulato per sospensione orale contiene 50 o 100 mg di nimesulide.
Ogni supposta contiene 200 mg di nimesulide

Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse, granulato per sospensione orale e supposte.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore acuto.
Trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa.
Dismenorrea primaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<nimesulide> deve essere usato per il minor tempo possibile in base alle esigenze cliniche.

Adulti**:**
Compresse o granulato per sospensione orale: 100 mg due volte al giorno dopo i pasti.
Supposte: 200 mg due volte al giorno.

Anziani: nei pazienti anziani non occorre ridurre la dose giornaliera (vedere 5.2).

Bambini (<12 anni): <nimesulide> è controindicato in questi pazienti (vedere anche 4.3).

Adolescenti (da 12 a 18 anni): sulla base del profilo cinetico negli adulti e delle caratteristiche farmacodinamiche di nimesulide, non è necessario modificare la dose in questi pazienti.

Insufficienza renale: sulla base della farmacocinetica, non è necessario modificare la dose nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (*clearance* della creatinina 30-80 ml/min), <nimesulide> è invece controindicato in caso di insufficienza renale grave (*clearance* della creatinina < 30ml/min) (vedere 4.3 e 5.2).

Insufficienza epatica: l'uso di <nimesulide> è controindicato in pazienti con insufficienza epatica (vedere 4.3 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota a nimesulide o agli eccipienti del prodotto.
Precedenti reazioni di ipersensibilità (per esempio, broncospasmo, rinite, orticaria) in risposta all'acido acetilsalicilico o ad altri farmaci anti-infiammatori non steroidei.
Precedenti reazioni epatotossiche alla nimesulide.
Ulcera gastrica o duodenale attiva, precedenti ulcere o emorragie gastrointestinali ricorrenti, emorragie cerebrovascolari, altre emorragie o patologie emorragiche in corso.
Disturbi gravi della coagulazione.
Scompenso cardiaco grave.
Insufficienza renale grave.
Insufficienza epatica.
Bambini al di sotto dei 12 anni.
Terzo trimestre di gravidanza e allattamento (vedere 4.6 e 5.3).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Il rischio di effetti indesiderati può essere ridotto usando <nimesulide> per il minor tempo possibile. Sospendere il trattamento se non si osservano benefici.

In rari casi è stata riportata un'associazione tra <nimesulide> e reazioni epatiche gravi, inclusi alcuni rarissimi casi di decesso (vedere anche 4.8). I pazienti che accusano sintomi compatibili con lesioni epatiche durante il trattamento con <nimesulide> (per esempio, anoressia, nausea, vomito, dolori addominali, spossatezza, urine scure) o i pazienti che presentano nel corso del trattamento test anormali di funzionalità epatica devono sospendere il trattamento. Questi pazienti non dovrebbero più utilizzare nimesulide. Lesioni epatiche, reversibili nella maggior parte dei casi, sono state riportate dopo esposizione breve al farmaco. Durante il trattamento con <nimesulide> deve essere evitata la concomitante somministrazione di farmaci di cui è nota l'epatotossicità e l'abuso di alcolici in quanto possono aumentare il rischio di reazioni epatiche.

Durante la terapia con <nimesulide>, occorre avvertire i pazienti di non assumere altri analgesici. Non è consigliato l'uso concomitante di diversi FANS.

In qualsiasi momento durante il trattamento si possono manifestare emorragie, ulcere o perforazioni gastrointestinali con o senza sintomi di preavviso o precedenti eventi gastrointestinali. Se si manifestano emorragie o ulcere gastrointestinali, sospendere il trattamento con nimesulide. Usare nimesulide con cautela nei pazienti con patologie gastrointestinali, inclusi precedenti ulcera peptica, emorragie gastrointestinali, colite ulcerosa o morbo di Crohn.

Nei pazienti con insufficienza renale o cardiaca, occorre cautela perché l'uso di <nimesulide> può danneggiare la funzionalità renale. In tal caso, sospendere il trattamento (vedere anche 4.5).

I pazienti anziani sono particolarmente sensibili agli eventi avversi dei FANS, incluse emorragie e perforazioni gastrointestinali, insufficienza renale, cardiaca o epatica. E' quindi consigliabile un costante monitoraggio clinico.

Poiché nimesulide può interferire con la funzionalità piastrinica, va usata con cautela nei pazienti con diatesi emorragica (vedere anche 4.3). <nimesulide> non rappresenta tuttavia un sostituto dell'acido acetilsalicilico nella profilassi cardiovascolare.

I FANS possono mascherare la febbre dovuta a un'infezione batterica sottostante.

L'uso di <nimesulide> può ridurre la fertilità e non è consigliato in donne che cercano una gravidanza. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che vengono sottoposte ad accertamenti per infertilità, si deve considerare la sospensione del trattamento con <nimesulide> (vedere 4.6).

<nimesulide> 100 mg compresse contiene lattosio e non è quindi adatto in soggetti con rare condizioni ereditarie di intolleranza al galattosio, con carenza di Lapp lattasi o con malassorbimento di glucosio-galattosio.
<nimesulide> granulato per sospensione orale contiene saccarosio e non è quindi adatto in soggetti con rare condizioni ereditarie di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio/galattosio, carenza di saccarosio-isomaltasi.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche
I pazienti che ricevono warfarina, agenti anticoagulanti simili o acido acetilsalicilico presentano un maggior rischio di complicanze emorragiche se trattati con <nimesulide>. L'associazione è pertanto sconsigliata (vedere anche 4.4) ed è controindicata in pazienti con patologie gravi della coagulazione (vedere anche 4.3). Se non si può evitare l'associazione, monitorare costantemente l'attività anticoagulante.

Interazioni farmacodinamiche/farmacocinetiche con i diuretici
Nei soggetti sani, nimesulide riduce transitoriamente l'effetto di furosemide sull'escrezione di sodio e, in misura minore, sull'escrezione di potassio e riduce la risposta diuretica.
La somministrazione concomitante di furosemide e nimesulide comporta una riduzione (di circa il 20%) dell'AUC e dell'escrezione totale di furosemide, senza comprometterne la *clearance* renale.
L'uso concomitante di furosemide e di <nimesulide> richiede cautela in pazienti con patologie renali o cardiache, come descritto al paragrafo 4.4.

Interazioni farmacocinetiche con altri farmaci
E' stato riportato che i farmaci anti-infiammatori non steroidei riducono la *clearance* del litio e questo comporta livelli plasmatici elevati e tossicità da litio. Se si prescrive <nimesulide> a un paziente in terapia con litio, occorre monitorare costantemente i livelli di litio.

Sono anche state studiate in vivo potenziali interazioni farmacocinetiche con glibenclamide, teofillina, warfarina, digossina, cimetidina e un preparato antiacido (una combinazione di idrossido di alluminio e magnesio). Non sono state osservate interazioni clinicamente significative.

Nimesulide inibisce il CYP2C9. Le concentrazioni plasmatiche dei farmaci che vengono metabolizzate da questo enzima possono aumentare se si somministrano in concomitanza con <nimesulide>.

Occorre cautela se nimesulide viene assunta meno di 24 ore prima o dopo il trattamento con metotressato perché i livelli sierici di metotressato possono aumentare causando una maggiore tossicità del farmaco.
Dato il loro effetto sulle prostaglandine renali, gli inibitori delle sintetasi delle prostaglandine come nimesulide possono aumentare la nefrotossicità delle ciclosporine.

Effetti di altri farmaci su nimesulide
Studi in vitro hanno dimostrato che tolbutamide, acido salicilico e acido valproico spostano la nimesulide dai siti di legame con le proteine plasmatiche. Nonostante un possibile effetto sui livelli plasmatici di nimesulide, queste interazioni non sono risultate clinicamente significative.

4.6 Gravidanza ed allattamento

L'uso di <nimesulide> è controindicato nell'ultimo trimestre di gravidanza (vedere 4.3).
Come per gli altri FANS, l'uso di <nimesulide> non è consigliato nelle donne che cercano una gravidanza (vedere 4.4).

Come per gli altri FANS, di cui è nota l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, nimesulide può provocare chiusura prematura del dotto arterioso, ipertensione polmonare, oliguria, oligoamniosi, maggior rischio di emorragie, inerzia uterina ed edema periferico. Sono stati riportati casi isolati di insufficienza renale in neonati di donne che avevano assunto nimesulide nell'ultimo periodo di gravidanza.
Inoltre, studi su conigli hanno dimostrato una tossicità riproduttiva atipica (vedere 5.3) e non sono disponibili dati esaurienti sull'uso di <nimesulide> nelle donne in gravidanza. Non è pertanto noto il rischio potenziale per l'uomo e non è raccomandato prescrivere il farmaco durante i primi due trimestri di gravidanza.

Non è noto se <nimesulide> viene secreto nel latte umano. <nimesulide> è controindicato nelle donne che allattano (vedere 4.3 e 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di <nimesulide> sulla capacità di guidare o usare macchinari. Tuttavia, i pazienti che soffrono di capogiri, vertigini o sonnolenza dopo aver assunto <nimesulide> dovrebbero astenersi dal guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il seguente elenco di effetti indesiderati si basa sui risultati di sperimentazioni cliniche controllate* (su circa 7.800 pazienti) e sui dati di farmacovigilanza. I casi riportati sono classificati come molto comuni (>1/10); comuni (>1/100, <1/10), non comuni (>1/1.000, <1/100); rari (>1/10.000, <1/1.000); molto rari (<1/10.000), inclusi i casi isolati.

Alterazioni del sangue e sistema linfatico	Rari	Anemia* Eosinofilia *
	Molto rari	Trombocitopenia Pancitopenia Porpora
Alterazioni del sistema immunitario	Rari	Ipersensibilità*
	Molto rari	Anafilassi
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione	Rari	Iperkaliemia*
Disturbi psichiatrici	Rari	Ansia* Nervosismo* Incubi*
Alterazioni del sistema nervoso	Non comuni	Vertigini*
	Molto rari	Mal di testa Sonnolenza Encefalopatia (sindrome di Reye)
Disturbi oculari	Rari	Visione sfuocata *
	Molto rari	Disturbi visivi
Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare	Molto rari	Vertigini
Alterazioni cardiache	Rari	Tachicardia*
Alterazioni del sistema vascolare	Non comuni	Ipertensione*
	Rari	Emorragia* Fluttuazioni della pressione arteriosa* Vampate di calore *
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino.	Non comuni	Dispnea*
	Molto rari	Asma Broncospasmo

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Comuni	Diarrea* Nausea* Vomito*
	Non comuni	Stipsi* Flatulenza* Gastrite*
	Molto rari	Dolori addominali Dispepsia Stomatite Melena Emorragie gastrointestinali Ulcera e perforazione duodenale Ulcera e perforazione gastrica
Alterazioni del sistema epatobiliare (vedere 4.4)	Molto rari	Epatite Epatite fulminante (inclusi casi letali) Ittero Colestasi
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comuni	Prurito* Eruzioni* Aumento della sudorazione*
	Rari	Eritema* Dermatite*
	Molto rari	Orticaria Edema angioneurotico Edema del viso Eritema multiforme Sindrome di Stevens Johnson Necrolisi epidermica tossica
Alterazioni renali e delle vie urinarie	Rari	Disuria* Ematuria* Ritenzione urinaria*
	Molto rari	Insufficienza renale Oliguria Nefrite interstiziale
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	Non comuni	Edema*
	Rari	Malessere* Astenia*
	Molto rari	Ipotermia
Indagini diagnostiche	Comuni	Aumento degli enzimi epatici*

** dati di frequenza ricavati dalle sperimentazioni cliniche*

4.9 Sovradosaggio

I sintomi associati a sovradosaggio acuto di FANS si limitano di solito a sonnolenza, torpore, nausea, vomito e dolori epigastrici, generalmente reversibili con terapia di supporto. Si possono manifestare emorragie gastrointestinali. Si possono manifestare anche, sia pur raramente, ipertensione, insufficienza renale acuta, insufficienza respiratoria e coma. Dopo ingestione di FANS a dosi terapeutiche sono state riportate reazioni di anafilassi, che si potrebbero manifestare anche dopo sovradosaggio.
In caso di sovradosaggio da FANS i pazienti vanno gestiti con terapie sintomatiche e di supporto. Non esistono antidoti specifici. Non sono disponibili informazioni sull'eliminazione di nimesulide tramite emodialisi: dato il suo grado elevato di legame alle proteine plasmatiche (fino al 97,5%), è improbabile che la dialisi risulti utile in caso di sovradosaggio. L'emesi e/o il carbone attivo (da 60 a 100 g negli adulti) e/o i catartici osmotici possono essere indicati, se somministrati entro 4 ore in pazienti con sintomi da

sovradosaggio o che hanno assunto elevate dosi di nimesulide. La diuresi forzata, l'alcalinizzazione delle urine, l'emodialisi o l'emoperfusione possono non risultare utili a causa del legame elevato con le proteine. Occorre monitorare la funzionalità renale ed epatica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: farmaci antinfiammatori/antireumatici non steroidei.
Codice ATC: M01AX17

La nimesulide è un farmaco antiinfiammatorio non steroideo con proprietà analgesiche e antipiretiche che agisce inibendo l'enzima ciclo-ossigenasi che sintetizza le prostaglandine.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Compresse e granulato per sospensione orale
Nimesulide viene ben assorbita dopo la somministrazione orale. Dopo una dose singola di 100 mg di nimesulide, negli adulti si raggiunge il livello massimo nel plasma di 3-4 mg/L dopo 2-3 ore. AUC = 20 - 35 mg h/L. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra questi valori e quelli registrati dopo la somministrazione di 100 mg due volte al giorno per 7 giorni.

Supposte
Dopo singola somministrazione di una supposta da 200 mg di <nimesulide> viene raggiunto in 4 ore un picco plasmatici di circa 2 mg/L, con AUC medio di 27 mg h/L. I corrispondenti valori allo steady state sono stati: Cmax circa 3 mg/L; Tmax= 4 ore e AUC di 25 mg h/L. Inoltre le supposte di <nimesulide> 200 mg si sono dimostrate bioequivalenti a <nimesulide> 100 mg compresse, malgrado un più lungo Tmax ed un ridotto Cmax.

Fino al 97,5% del farmaco si lega alle proteine plasmatiche.

Nimesulide viene ampiamente metabolizzata nel fegato attraverso diverse vie, inclusi gli isoenzimi CYP2C9 del citocromo P450. Sussiste pertanto una potenziale interazione farmacologica con farmaci metabolizzati da CYP2C9 (vedere 4.5). Il metabolita principale è il para-idrossi derivato che è anch'esso attivo farmacologicamente. Il tempo alla comparsa del metabolita in circolo è breve (circa 0,8 ore), ma la sua costante di formazione non è elevata ed è notevolmente inferiore alla costante di assorbimento di nimesulide. L'idrossinimesulide è il solo metabolita trovato nel plasma, ed è quasi completamente coniugato. Il suo $T_{1/2}$ varia da 3,2 a 6 ore.

Nimesulide viene escreta principalmente nelle urine (circa il 50% della dose somministrata).
Solo l'1-3% viene escreto come farmaco non modificato. L'idrossinimesulide, il metabolita principale, si trova solo come glicuronato. Circa il 29% della dose viene escreta metabolizzata nelle feci.

Il profilo cinetico di nimesulide non cambia negli anziani sia dopo dose singola e ripetute.

In uno studio sperimentale con singola somministrazione svolto su pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (*clearance* della creatinina 30-80 ml/min) vs. volontari sani, i picchi plasmatici di nimesulide e del suo metabolita principale non erano superiori a quelli dei volontari sani. AUC e t1/2 beta erano del 50% superiori, ma comunque sempre nell'intervallo di variabilità dei valori cinetici osservati per nimesulide nei volontari sani. La somministrazione ripetuta non ha determinato accumulo.
Nimesulide è controindicata in pazienti con insufficienza epatica (vedere 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non evidenziano particolari rischi per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di farmacologia sulla sicurezza, tossicità di dosi ripetute, genotossicità e potenziale oncogeno.
Negli studi di tossicità con dosi ripetute, nimesulide ha mostrato tossicità gastrointestinale, renale ed epatica.
Negli studi di tossicità riproduttiva sono stati osservati segni di potenziale teratogeno o embriotossico (malformazioni scheletriche, dilatazione dei ventricoli cerebrali) nei conigli, ma non nei ratti, trattati fino a livelli di dose non tossici per le madri. Nei ratti, sono stati osservati un aumento della mortalità nella prole nel primo periodo postnatale ed effetti indesiderati sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

6.2 Incompatibilità

6.3 Periodo di validità

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Allegato Ib

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Nimesulide betaciclodestrina 400 mg compresse, 400 mg granulato per sospensione orale

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<nimesulide betaciclodestrina> 400 mg compresse
<nimesulide betaciclodestrina> 400 mg granulato per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa o bustina di granulato per sospensione orale contengono 400 mg di nimesulide β-ciclodestrina, corrispondente a 100 mg di nimesulide.

Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse
Granulato per sospensione orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del dolore acuto.
Trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa.
Dismenorrea primaria.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<nimesulide betaciclodestrina> deve essere usato per il minor tempo possibile in base alle esigenze cliniche.

Adulti**:**
400 mg nimesulide-β-ciclodestrina bustina e compressa: (=100 mg nimesulide) due volte al giorno dopo i pasti.

Anziani: nei pazienti anziani non occorre ridurre la dose giornaliera (vedere 5.2).

Bambini (<12 anni): <nimesulide betaciclodestrina> è controindicato in questi pazienti (vedere anche 4.3).

Adolescenti (da 12 a 18 anni): sulla base del profilo cinetico negli adulti e delle caratteristiche farmacodinamiche di nimesulide, non è necessario modificare la dose in questi pazienti.

Insufficienza renale: sulla base della farmacocinetica, non è necessario modificare la dose nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (*clearance* della creatinina 30-80 ml/min), <nimesulide betaciclodestrina> è invece controindicato in caso di insufficienza renale grave (*clearance* della creatinina < 30ml/min) (vedere 4.3 e 5.2).

Insufficienza epatica: l'uso di <nimesulide betaciclodestrina> è controindicato in pazienti con insufficienza epatica (vedere 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota a nimesulide o agli eccipienti del prodotto.
Precedenti reazioni di ipersensibilità (per esempio, broncospasmo, rinite, orticaria) in risposta all'acido acetilsalicilico o ad altri farmaci anti-infiammatori non steroidei.
Precedenti reazioni epatotossiche alla nimesulide.
Ulcera gastrica o duodenale attiva, precedenti ulcere o emorragie gastrointestinali ricorrenti, emorragie cerebrovascolari, altre emorragie o patologie emorragiche in corso.
Disturbi gravi della coagulazione.
Scompenso cardiaco grave.
Insufficienza renale grave.
Insufficienza epatica.
Bambini al di sotto dei 12 anni.
Terzo trimestre di gravidanza e allattamento (vedere 4.6 e 5.3).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Il rischio di effetti indesiderati può essere ridotto usando <nimesulide betaciclodestrina> per il minor tempo possibile.
Sospendere il trattamento se non si osservano benefici.

In rari casi è stata riportata un'associazione tra <nimesulide betaciclodestrina> e reazioni epatiche gravi, inclusi alcuni rarissimi casi di decesso (vedere anche 4.8). I pazienti che accusano sintomi compatibili con lesioni epatiche durante il trattamento con <nimesulide betaciclodestrina> (per esempio, anoressia, nausea, vomito, dolori addominali, spossatezza, urine scure) o i pazienti che presentano nel corso del trattamento test anormali di funzionalità epatica devono sospendere il trattamento. Questi pazienti non dovrebbero più utilizzare nimesulide. Lesioni epatiche, reversibili nella maggior parte dei casi, sono state riportate dopo esposizione breve al farmaco.
Durante il trattamento con <nimesulide betaciclodestrina> deve essere evitata la concomitante somministrazione di farmaci di cui è nota l'epatotossicità e l'abuso di alcolici in quanto possono aumentare il rischio di reazioni epatiche.

Durante la terapia con <nimesulide betaciclodestrina>, occorre avvertire i pazienti di non assumere altri analgesici. Non è consigliato l'uso concomitante di diversi FANS.

In qualsiasi momento durante il trattamento si possono manifestare emorragie, ulcere o perforazioni gastrointestinali con o senza sintomi di preavviso o precedenti eventi gastrointestinali. Se si manifestano emorragie o ulcere gastrointestinali, sospendere il trattamento con nimesulide. Usare nimesulide con cautela nei pazienti con patologie gastrointestinali, inclusi precedenti ulcera peptica, emorragie gastrointestinali, colite ulcerosa o morbo di Crohn.

Nei pazienti con insufficienza renale o cardiaca, occorre cautela perché l'uso di <nimesulide betaciclodestrina> può danneggiare la funzionalità renale. In tal caso, sospendere il trattamento (vedere anche 4.5).

I pazienti anziani sono particolarmente sensibili agli eventi avversi dei FANS, incluse emorragie e perforazioni gastrointestinali, insufficienza renale, cardiaca o epatica. E' quindi consigliabile un costante monitoraggio clinico.

Poiché nimesulide può interferire con la funzionalità piastrinica, va usata con cautela nei pazienti con diatesi emorragica (vedere anche 4.3). <nimesulide betaciclodestrina> non rappresenta tuttavia un sostituto dell'acido acetilsalicilico nella profilassi cardiovascolare.

I FANS possono mascherare la febbre dovuta a un'infezione batterica sottostante.

L'uso di <nimesulide betaciclodestrina> può ridurre la fertilità e non è consigliato in donne che cercano una gravidanza. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che vengono sottoposte ad accertamenti per infertilità, si deve considerare la sospensione del trattamento con <nimesulide betaciclodestrina> (vedere 4.6).
<nimesulide betaciclodestrina> compresse contiene lattosio e non è quindi adatto in soggetti con rare condizioni ereditarie di intolleranza al galattosio, con carenza di Lapp lattasi o con malassorbimento di glucosio-galattosio.
<nimesulide betaciclodestrina> granulato per sospensione orale contiene sorbitolo e non è quindi adatto in soggetti con rare condizioni ereditarie di intolleranza al fruttosio.
<nimesulide betaciclodestrina> granulato per sospensione orale contiene inoltre aspartame, fonte di fenilalanina; può essere quindi dannoso per pazienti con fenilchetonuria.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacodinamiche
I pazienti che ricevono warfarina, agenti anticoagulanti simili o acido acetilsalicilico presentano un maggior rischio di complicanze emorragiche se trattati con <nimesulide betaciclodestrina>. L'associazione è pertanto sconsigliata (vedere anche 4.4) ed è controindicata in pazienti con patologie gravi della coagulazione (vedere anche 4.3). Se non si può evitare l'associazione, monitorare costantemente l'attività anticoagulante.

Interazioni farmacodinamiche/farmacocinetiche con i diuretici
Nei soggetti sani, nimesulide riduce transitoriamente l'effetto di furosemide sull'escrezione di sodio e, in misura minore, sull'escrezione di potassio e riduce la risposta diuretica.
La somministrazione concomitante di furosemide e nimesulide comporta una riduzione (di circa il 20%) dell'AUC e dell'escrezione totale di furosemide, senza comprometterne la *clearance* renale.
L'uso concomitante di furosemide e di <nimesulide betaciclodestrina> richiede cautela in pazienti con patologie renali o cardiache, come descritto al paragrafo 4.4.

Interazioni farmacocinetiche con altri farmaci
E' stato riportato che i farmaci anti-infiammatori non steroidei riducono la *clearance* del litio e questo comporta livelli plasmatici elevati e tossicità da litio. Se si prescrive <nimesulide betaciclodestrina> a un paziente in terapia con litio, occorre monitorare costantemente i livelli di litio.

Sono anche state studiate in vivo potenziali interazioni farmacocinetiche con glibenclamide, teofillina, warfarina, digossina, cimetidina e un preparato antiacido (una combinazione di idrossido di alluminio e magnesio). Non sono state osservate interazioni clinicamente significative.

Nimesulide inibisce il CYP2C9. Le concentrazioni plasmatiche dei farmaci che vengono metabolizzate da questo enzima possono aumentare se si somministrano in concomitanza con <nimesulide betaciclodestrina>.

Occorre cautela se nimesulide viene assunta meno di 24 ore prima o dopo il trattamento con metotressato perché i livelli sierici di metotressato possono aumentare causando una maggiore tossicità del farmaco.
Dato il loro effetto sulle prostaglandine renali, gli inibitori delle sintetasi delle prostaglandine come nimesulide possono aumentare la nefrotossicità delle ciclosporine.

Effetti di altri farmaci su nimesulide
Studi in vitro hanno dimostrato che tolbutamide, acido salicilico e acido valproico spostano la nimesulide dai siti di legame con le proteine plasmatiche. Nonostante un possibile effetto sui livelli plasmatici di nimesulide, queste interazioni non sono risultate clinicamente significative.

4.6 Gravidanza ed allattamento

L'uso di <nimesulide betaciclodestrina> è controindicato nell'ultimo trimestre di gravidanza (vedere 4.3).
Come per gli altri FANS, l'uso di <nimesulide betaciclodestrina> non è consigliato nelle donne che cercano una gravidanza (vedere 4.4).
Come per gli altri FANS, di cui è nota l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, nimesulide può provocare chiusura prematura del dotto arterioso, ipertensione polmonare, oliguria, oligoamniosi, maggior rischio di emorragie, inerzia uterina ed edema periferico. Sono stati riportati casi isolati di insufficienza renale in neonati di donne che avevano assunto nimesulide nell'ultimo periodo di gravidanza.
Inoltre, studi su conigli hanno dimostrato una tossicità riproduttiva atipica (vedere 5.3) e non sono disponibili dati esaurienti sull'uso di <nimesulide betaciclodestrina> nelle donne in gravidanza. Non è pertanto noto il rischio potenziale per l'uomo e non è raccomandato prescrivere il farmaco durante i primi due trimestri di gravidanza.

Allattamento:
Non è noto se <nimesulide betaciclodestrina> viene secreto nel latte umano. <nimesulide betaciclodestrina> è controindicato nelle donne che allattano (vedere 4.3 e 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di <nimesulide betaciclodestrina> sulla capacità di guidare o usare macchinari. Tuttavia, i pazienti che soffrono di capogiri, vertigini o sonnolenza dopo aver assunto <nimesulide betaciclodestrina> dovrebbero astenersi dal guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il seguente elenco di effetti indesiderati si basa sui risultati di sperimentazioni cliniche controllate* (su circa 7.800 pazienti) e sui dati di farmacovigilanza. I con i casi riportati classificati come molto comuni (>1/10); comuni (>1/100, <1/10), non comuni (>1/1.000, <1/100); rari (>1/10.000, <1/1.000); molto rari (<1/10.000), inclusi i casi isolati.

Alterazioni del sangue e sistema linfatico	Rari	Anemia* Eosinofilia *
	Molto rari	Trombocitopenia Pancitopenia Porpora
Alterazioni del sistema immunitario	Rari	Ipersensibilità*
	Molto rari	Anafilassi
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione	Rari	Iperkaliemia*
Disturbi psichiatrici	Rari	Ansia* Nervosismo* Incubi*
Alterazioni del sistema nervoso	Non comuni	Vertigini*
	Molto rari	Mal di testa Sonnolenza Encefalopatia (sindrome di Reye)
Disturbi oculari	Rari	Visione sfuocata *
	Molto rari	Disturbi visivi
Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare	Molto rari	Vertigini
Alterazioni cardiache	Rari	Tachicardia*
Alterazioni del sistema vascolare	Non comuni	Ipertensione*
	Rari	Emorragia* Fluttuazioni della pressione arteriosa* Vampate di calore *
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino.	Non comuni	Dispnea*

	Molto rari	Asma Broncospasmo
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Comuni	Diarrea* Nausea* Vomito*
	Non comuni	Stipsi* Flatulenza* Gastrite*
	Molto rari	Dolori addominali Dispepsia Stomatite Melena Emorragie gastrointestinali Ulcera e perforazione duodenale Ulcera e perforazione gastrica
Alterazioni del sistema epatobiliare (vedere 4.4)	Molto rari	Epatite Epatite fulminante (inclusi casi letali) Ittero Colestasi
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comuni	Prurito* Eruzioni* Aumento della sudorazione*
	Rari	Eritema* Dermatite*
	Molto rari	Orticaria Edema angioneurotico Edema del viso Eritema multiforme Sindrome di Stevens Johnson Necrolisi epidermica tossica
Alterazioni renali e delle vie urinarie	Rari	Disuria* Ematuria* Ritenzione urinaria*
	Molto rari	Insufficienza renale Oliguria Nefrite interstiziale
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	Non comuni	Edema*
	Rari	Malessere* Astenia*
	Molto rari	Ipotermia
Indagini diagnostiche	Comuni	Aumento degli enzimi epatici*

** dati di frequenza ricavati dalle sperimentazioni cliniche*

4.9 Sovradosaggio

I sintomi associati a sovradosaggio acuto di FANS si limitano di solito a sonnolenza, torpore, nausea, vomito e dolori epigastrici, generalmente reversibili con terapia di supporto. Si possono manifestare emorragie gastrointestinali. Si possono manifestare anche, sia pur raramente, ipertensione, insufficienza renale acuta, insufficienza respiratoria e coma. Dopo ingestione di FANS a dosi terapeutiche sono state riportate reazioni di anafilassi, che si potrebbero manifestare anche dopo sovradosaggio.
In caso di sovradosaggio da FANS i pazienti vanno gestiti con terapie sintomatiche e di supporto. Non esistono antidoti specifici. Non sono disponibili informazioni sull'eliminazione di nimesulide tramite emodialisi: dato il suo grado elevato di legame alle proteine plasmatiche (fino al 97,5%), è improbabile che la dialisi risulti utile in caso di sovradosaggio. L'emesi e/o il carbone attivo (da 60 a 100 g negli adulti) e/o i

catartici osmotici possono essere indicati, se somministrati entro 4 ore in pazienti con sintomi da sovradosaggio o che hanno assunto elevate dosi di nimesulide. La diuresi forzata, l'alcalinizzazione delle urine, l'emodialisi o l'emoperfusione possono non risultare utili a causa del legame elevato con le proteine. Occorre monitorare la funzionalità renale ed epatica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: farmaci antinfiammatori/antireumatici non steroidei.
Codice ATC: M01AX17

La nimesulide è un farmaco antinfiammatorio non steroideo con proprietà analgesiche e antipiretiche che agisce inibendo l'enzima ciclo-ossigenasi che sintetizza le prostaglandine.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nimesulide viene ben assorbita dopo la somministrazione orale. Dopo una dose singola di 100 mg di nimesulide, negli adulti si raggiunge il livello massimo nel plasma di 3-4 mg/L dopo 2-3 ore. AUC = 20 - 35 mg h/L. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra questi valori e quelli registrati dopo la somministrazione di 100 mg due volte al giorno per 7 giorni.

Dopo singola somministrazione, nimesulide-β-ciclodestrina 400 mg bustine è risultata essere bioequivalente (in termini di AUC e Cmax) a 100 mg di Aulin bustine. Inoltre il t½ è risultato quasi identico per le due formulazioni, mentre il Tmax è stato di circa 1,5 e 2,5 ore rispettivamente per nimesulide-β-ciclodestrina bustine e Aulin bustine, mostrando che nimesulide betaciclodestrina è più rapidamente assorbita.

Fino al 97,5% del farmaco si lega alle proteine plasmatiche.

Nimesulide viene ampiamente metabolizzata nel fegato attraverso diverse vie, inclusi gli isoenzimi CYP2C9 del citocromo P450. Sussiste pertanto una potenziale interazione farmacologica con farmaci metabolizzati da CYP2C9 (vedere 4.5). Il metabolita principale è il para-idrossi derivato che è anch'esso attivo farmacologicamente. Il tempo alla comparsa del metabolita in circolo è breve (circa 0,8 ore), ma la sua costante di formazione non è elevata ed è notevolmente inferiore alla costante di assorbimento di nimesulide. L'idrossinimesulide è il solo metabolita trovato nel plasma, ed è quasi completamente coniugato. Il suo $T_{½}$ varia da 3,2 a 6 ore.

Nimesulide viene escreta principalmente nelle urine (circa il 50% della dose somministrata).
Solo l'1-3% viene escreto come farmaco non modificato. L'idrossinimesulide, il metabolita principale, si trova solo come glicuronato. Circa il 29% della dose viene escreta metabolizzata nelle feci.

Il profilo cinetico di nimesulide non cambia negli anziani sia dopo dose singola e ripetute.

In uno studio sperimentale con singola somministrazione svolto su pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (*clearance* della creatinina 30-80 ml/min) vs. volontari sani, i picchi plasmatici di nimesulide e del suo metabolita principale non erano superiori a quelli dei volontari sani. AUC e t1/2 beta erano del 50% superiori, ma comunque sempre nell'intervallo di variabilità dei valori cinetici osservati per nimesulide nei volontari sani. La somministrazione ripetuta non ha determinato accumulo.
Nimesulide è controindicata in pazienti con insufficienza epatica (vedere 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non evidenziano particolari rischi per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di farmacologia sulla sicurezza, tossicità di dosi ripetute, genotossicità e potenziale oncogeno.

Negli studi di tossicità con dosi ripetute, nimesulide ha mostrato tossicità gastrointestinale, renale ed epatica. Negli studi di tossicità riproduttiva sono stati osservati segni di potenziale teratogeno o embriotossico (malformazioni scheletriche, dilatazione dei ventricoli cerebrali) nei conigli, ma non nei ratti, trattati fino a livelli di dose non tossici per le madri. Nei ratti, sono stati osservati un aumento della mortalità nella prole nel primo periodo postnatale ed effetti indesiderati sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

6.2 Incompatibilità

6.3 Periodo di validità

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Allegato Ic

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Nimesulide3% gel

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<nimesulide>3% gel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<nimesulide>3% gel contiene 3% p/p di nimesulide (1 g di gel contiene 30 mg di nimesulide)

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel per uso cutaneo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sollievo sintomatico del dolore associato a distorsioni e tendiniti traumatiche acute.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti**:** Applicare 2 o 3 volte al giorno uno strato sottile di <nimesulide>3% gel sulla zona interessata (di solito 3 g, corrispondenti a una striscia lunga 6-7 cm) massaggiando fino a completo assorbimento.
Durata del trattamento: 7 – 15 giorni.
Bambini al di sotto dei 12 anni**:** <nimesulide>3% gel non è stato studiato nei bambini. Non sono state quindi determinate la sicurezza e l'efficacia e il prodotto non va usato nei bambini (vedere 4.3).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota a nimesulide o agli altri eccipienti nel gel.
Uso in pazienti in cui l'aspirina o altri prodotti farmaceutici che inibiscono la sintesi delle prostaglandine hanno indotto reazioni allergiche come riniti, orticaria o broncospasmo.
Uso sulla pelle lacerata o disepitelizzata o in presenza di infezioni locali.
Uso insieme ad altre creme topiche.
Uso nei bambini al di sotto dei 12 anni.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

<nimesulide>3% gel non va applicato su lesioni cutanee o ferite aperte.
<nimesulide>3% gel non deve entrare in contatto con gli occhi o le mucose. In caso di contatto accidentale, lavare subito con acqua.
Il prodotto non va assolutamente ingerito. Lavare le mani dopo l'applicazione.
Non applicare <nimesulide>3% gel in presenza di medicazioni chiuse.
Non usare <nimesulide>3% gel nei bambini al di sotto dei 12 anni (vedere 4.3).
Si possono ridurre gli effetti indesiderati usando la dose minima efficace per il minor tempo possibile.

Trattare con cautela i pazienti con emorragie gastrointestinali attive o sospetta ulcera peptica, grave insufficienza renale o epatica, gravi patologie della coagulazione o insufficienza cardiaca grave / non controllata.
Poiché <nimesulide>3% gel non è stato studiato in soggetti ipersensibili, occorre prestare particolare cautela nel trattare pazienti con ipersensibilità nota ad altri FANS. Non si può escludere la possibilità di insorgenza di ipersensibilità durante la terapia.
Poiché con altri FANS topici si possono manifestare sensazione di bruciore e, in casi eccezionali, fotodermatite, occorre prestare particolare attenzione anche dopo il trattamento con <nimesulide>3% gel.
Ai pazienti va sconsigliata l'esposizione alla luce solare diretta o a lampade abbronzanti per ridurre il rischio di fotosensibilizzazione.
Il prodotto contiene paraidrossibenzoati: queste sostanze possono provocare l'insorgenza di reazioni allergiche, generalmente di tipo ritardato, come la dermatite da contatto e, più raramente, reazioni di tipo immediato con orticaria e broncospasmo.

Se i sintomi persistono o i disturbi si aggravano, consultare il medico.

Tenere fuori dalla portata dei bambini

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Per via topica, non sono note o previste interazioni tra <nimesulide>3% gel e altri prodotti farmaceutici.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non sono disponibili dati sull'uso topico di <nimesulide>3% gel nelle donne in gravidanza e allattamento. Pertanto non usare <nimesulide>3% gel in gravidanza o allattamento se non è assolutamente necessario.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di <nimesulide>3% gel sulla capacità di guidare e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Il seguente elenco di effetti collaterali si basa su studi clinici in un numero limitato di pazienti in cui sono state riportate lievi reazioni locali. I casi riportati sono classificati come molto comuni (>1/10); comuni (>1/100, <1/10), non comuni (>1/1.000, <1/100); rari (>1/10.000, <1/1.000); molto rari (<1/10.000), inclusi i casi isolati.

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo (vedere anche 4.4)	Comuni	Prurito Eritema

4.9 Sovradosaggio

Non si prevedono intossicazioni da nimesulide dovute all'applicazione topica di <nimesulide>3% gel, soprattutto poiché i livelli plasmatici massimi di nimesulide dopo l'applicazione di <nimesulide>3% gel sono molto inferiori a quelli dopo somministrazione per via sistemica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapico: ATC codice: M02AA49.

Farmaci antiinfiammatori non-steroidei (FANS) per uso topico.

La nimesulide è un inibitore dell'enzima ciclo-ossigenasi che sintetizza le prostaglandine.

La ciclo-ossigenasi produce prostaglandine, alcune delle quali sono implicate nell'insorgenza e nel mantenimento delle infiammazioni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Applicando nimesulide 3% per via topica, le concentrazioni plasmatiche di nimesulide sono molto basse rispetto a quelle raggiunte dopo l'assunzione orale. Dopo un'applicazione singola di 200 mg di nimesulide in gel, è stato registrato il livello massimo nel plasma (9,77 ng/ml) dopo 24 ore. Non è stata rilevata traccia del suo metabolita principale, 4-idrossi-nimesulide. Allo stato stabile (giorno 8), le concentrazioni massime nel plasma erano più elevate (37,25 ± 13,25 ng/ml), ma quasi 100 volte inferiori a quelle misurate dopo la somministrazione orale ripetuta.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati testati la tollerabilità locale e il potenziale di irritazione e sensibilizzazione di nimesulide gel 3% in diversi modelli animali riconosciuti. I risultati di questi studi indicano che nimesulide 3% è ben tollerato.

Negli studi di tossicità con dosi ripetute, nimesulide ha mostrato tossicità gastrointestinale, renale ed epatica. Negli studi di tossicità riproduttiva sono stati osservati segni di potenziale teratogeno o embriotossico (malformazioni scheletriche, dilatazione dei ventricoli cerebrali) nei conigli, ma non nei ratti, trattati fino a livelli di dose non tossici per le madri. Nei ratti, sono stati osservati un aumento della mortalità nella prole nel primo periodo postnatale ed effetti indesiderati sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco di eccipienti

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo di alluminio da 30 o 50 g rivestito internamente con una lacca di resina epossifenolica e chiuso con tappo in polipropilene.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Allegato II
Foglio illustrativo

IIa Nimesulide 100 mg compresse, 100 mg granulato per sospensione orale, Mite 50 mg granulato per sospensione orale,200 mg supposte

IIb Nimesulide betaciclodestrina 400 mg compresse, 400 mg granulato per sospensione orale

IIc Nimesulide3% gel

Allegato II a

FOGLIO ILLUSTRATIVO

<nimesulide> 100 mg compresse
<nimesulide> Mite 50 mg granulato per sospensione orale
<nimesulide> 100 mg granulato per sospensione orale
<nimesulide> 200 mg supposte

M01AX17 nimesulide

Composizione
<nimesulide> 100 mg compresse
1 compressa contiene:
Principio attivo: nimesulide 100 mg. Eccipienti:
<nimesulide> Mite 50 mg granulato per sospensione orale
1 bustina contiene:
Principio attivo: nimesulide 50 mg. Eccipienti:
<nimesulide> 100 mg granulato per sospensione orale
1 bustina contiene:
Principio attivo: nimesulide 100 mg. Eccipienti:
<nimesulide> 200 mg supposte
1 supposta contiene: Principio attivo: nimesulide 200 mg. Eccipienti:

Forma farmaceutica e contenuto
<nimesulide> 100 mg compresse: 30 compresse.
<nimesulide> Mite 50 mg granulato per sospensione orale: 30 bustine.
<nimesulide> 100 mg granulato per sospensione orale: 30 bustine.
<nimesulide> 200 mg supposte: 10 supposte.

Categoria farmacoterapeutica
Antinfiammatorio/antireumatico non steroideo.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Produttore e controllore finale

Indicazioni terapeutiche
Trattamento del dolore acuto.
Trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa.
Dismenorrea primaria.

Controindicazioni
Ipersensibilità nota a nimesulide o agli eccipienti del prodotto.
Precedenti reazioni di ipersensibilità (per esempio, broncospasmo, rinite, orticaria) in risposta all'acido acetilsalicilico o ad altri farmaci anti-infiammatori non steroidei.
Precedenti reazioni epatotossiche alla nimesulide.
Ulcera gastrica o duodenale attiva, precedenti ulcere o emorragie gastrointestinali ricorrenti, emorragie cerebrovascolari, altre emorragie o patologie emorragiche in corso.
Disturbi gravi della coagulazione.
Scompenso cardiaco grave.
Insufficienza renale grave.

Insufficienza epatica.
Bambini al di sotto dei 12 anni.
Terzo trimestre di gravidanza e allattamento.

Precauzioni per l'uso
Il rischio di effetti indesiderati può essere ridotto usando <nimesulide> per il minor tempo possibile.
Sospendere il trattamento se non si osservano benefici.
In rari casi è stata riportata un'associazione tra <nimesulide> e reazioni epatiche gravi, inclusi alcuni rarissimi casi di decesso. I pazienti che accusano sintomi compatibili con lesioni epatiche durante il trattamento con <nimesulide> (per esempio, anoressia, nausea, vomito, dolori addominali, spossatezza, urine scure) o i pazienti che presentano nel corso del trattamento test anormali di funzionalità epatica devono sospendere il trattamento. Questi pazienti non dovrebbero più utilizzare nimesulide. Lesioni epatiche, reversibili nella maggior parte dei casi, sono state riportate dopo esposizione breve al farmaco.
Durante il trattamento con <nimesulide> deve essere evitata la concomitante somministrazione di farmaci di cui è nota l'epatotossicità e l'abuso di alcolici in quanto possono aumentare il rischio di reazioni epatiche.
Durante la terapia con <nimesulide>, occorre avvertire i pazienti di non assumere altri analgesici. Non è consigliato l'uso concomitante di diversi FANS.
In qualsiasi momento durante il trattamento si possono manifestare emorragie, ulcere o perforazioni gastrointestinali con o senza sintomi di preavviso o precedenti eventi gastrointestinali. Se si manifestano emorragie o ulcere gastrointestinali, sospendere il trattamento con nimesulide. Usare nimesulide con cautela nei pazienti con patologie gastrointestinali, inclusi precedenti ulcera peptica, emorragie gastrointestinali, colite ulcerosa o morbo di Crohn.
Nei pazienti con insufficienza renale o cardiaca, occorre cautela perché l'uso di <nimesulide> può danneggiare la funzionalità renale. In tal caso, sospendere il trattamento.
I pazienti anziani sono particolarmente sensibili agli eventi avversi dei FANS, incluse emorragie e perforazioni gastrointestinali, insufficienza renale, cardiaca o epatica. E' quindi consigliabile un costante monitoraggio clinico.
Poiché nimesulide può interferire con la funzionalità piastrinica, va usata con cautela nei pazienti con diatesi emorragica. <nimesulide> non rappresenta tuttavia un sostituto dell'acido acetilsalicilico nella profilassi cardiovascolare.
I FANS possono mascherare la febbre dovuta a un'infezione batterica sottostante.
L'uso di <nimesulide> può ridurre la fertilità e non è consigliato in donne che cercano una gravidanza. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che vengono sottoposte ad accertamenti per infertilità, si deve considerare la sospensione del trattamento con <nimesulide>.

Interazioni
Interazioni farmacodinamiche
I pazienti che ricevono warfarina, agenti anticoagulanti simili o acido acetilsalicilico presentano un maggior rischio di complicanze emorragiche se trattati con <nimesulide>. L'associazione è pertanto sconsigliata ed è controindicata in pazienti con patologie gravi della coagulazione. Se non si può evitare l'associazione, monitorare costantemente l'attività anticoagulante.

Interazioni farmacodinamiche/farmacocinetiche con i diuretici
Nei soggetti sani, nimesulide riduce transitoriamente l'effetto di furosemide sull'escrezione di sodio e, in misura minore, sull'escrezione di potassio e riduce la risposta diuretica.
La somministrazione concomitante di furosemide e nimesulide comporta una riduzione (di circa il 20%) dell'AUC e dell'escrezione totale di furosemide, senza comprometterne la *clearance* renale.
L'uso concomitante di furosemide e di <nimesulide> richiede cautela in pazienti con patologie renali o cardiache, come riportato nelle opportune precauzioni d'uso.

Interazioni farmacocinetiche con altri farmaci
E' stato riportato che i farmaci anti-infiammatori non steroidei riducono la *clearance* del litio e questo comporta livelli plasmatici elevati e tossicità da litio. Se si prescrive <nimesulide> a un paziente in terapia con litio, occorre monitorare costantemente i livelli di litio.

Sono anche state studiate in vivo potenziali interazioni farmacocinetiche con glibenclamide, teofillina, warfarina, digossina, cimetidina e un preparato antiacido (una combinazione di idrossido di alluminio e magnesio). Non sono state osservate interazioni clinicamente significative.

Nimesulide inibisce il CYP2C9. Le concentrazioni plasmatiche dei farmaci che vengono metabolizzate da questo enzima possono aumentare se si somministrano in concomitanza con <nimesulide>.

Occorre cautela se nimesulide viene assunta meno di 24 ore prima o dopo il trattamento con metotressato perché i livelli sierici di metotressato possono aumentare causando una maggiore tossicità del farmaco. Dato il loro effetto sulle prostaglandine renali, gli inibitori delle sintetasi delle prostaglandine come nimesulide possono aumentare la nefrotossicità delle ciclosporine.

Effetti di altri farmaci su nimesulide
Studi in vitro hanno dimostrato che tolbutamide, acido salicilico e acido valproico spostano la nimesulide dai siti di legame con le proteine plasmatiche. Nonostante un possibile effetto sui livelli plasmatici di nimesulide, queste interazioni non sono risultate clinicamente significative.

Avvertenze speciali
In caso di accertata intolleranza ad alcuni zuccheri contattare il medico curante prima di assumere il medicinale.

Gravidanza e allattamento
L'uso di <nimesulide> è controindicato nell'ultimo trimestre di gravidanza.
Come per gli altri FANS, l'uso di <nimesulide> non è consigliato nelle donne che cercano una gravidanza.
Come per gli altri FANS, di cui è nota l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, nimesulide può provocare chiusura prematura del dotto arterioso, ipertensione polmonare, oliguria, oligoamniosi, maggior rischio di emorragie, inerzia uterina ed edema periferico. Sono stati riportati casi isolati di insufficienza renale in neonati di donne che avevano assunto nimesulide nell'ultimo periodo di gravidanza.
Inoltre, studi su conigli hanno dimostrato una tossicità riproduttiva atipica e non sono disponibili dati esaurienti sull'uso di <nimesulide> nelle donne in gravidanza. Non è pertanto noto il rischio potenziale per l'uomo e non è raccomandato prescrivere il farmaco durante i primi due trimestri di gravidanza.

Non è noto se <nimesulide> viene secreto nel latte umano. <nimesulide> è controindicato nelle donne che allattano.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non sono stati effettuati studi sugli effetti di <nimesulide> sulla capacità di guidare o usare macchinari. Tuttavia, i pazienti che soffrono di capogiri, vertigini o sonnolenza dopo aver assunto <nimesulide> dovrebbero astenersi dal guidare o usare macchinari.

Dose, modo e tempo di somministrazione
<nimesulide> deve essere usato per il minor tempo possibile in base alle esigenze cliniche.

Adulti**:**
Compresse o granulato per sospensione orale: 100 mg due volte al giorno dopo i pasti.
Supposte: 200 mg 2 volte al giorno

Anziani: nei pazienti anziani non occorre ridurre la dose giornaliera.

Bambini (<12 anni): <nimesulide> è controindicato in questi pazienti.

Adolescenti (da 12 a 18 anni): sulla base del profilo cinetico negli adulti e delle caratteristiche farmacodinamiche di nimesulide, non è necessario modificare la dose in questi pazienti.

Insufficienza renale: sulla base della farmacocinetica, non è necessario modificare la dose nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (*clearance* della creatinina 30-80 ml/min), <nimesulide> è invece controindicato in caso di insufficienza renale grave (*clearance* della creatinina < 30ml/min).

Insufficienza epatica: l'uso di <nimesulide> è controindicato in pazienti con insufficienza epatica.

Sovradosaggio

I sintomi associati a sovradosaggio acuto di FANS si limitano di solito a sonnolenza, torpore, nausea, vomito e dolori epigastrici, generalmente reversibili con terapia di supporto. Si possono manifestare emorragie gastrointestinali. Si possono manifestare anche, sia pur raramente, ipertensione, insufficienza renale acuta, insufficienza respiratoria e coma. Dopo ingestione di FANS a dosi terapeutiche sono state riportate reazioni di anafilassi, che si potrebbero manifestare anche dopo sovradosaggio.
In caso di sovradosaggio da FANS i pazienti vanno gestiti con terapie sintomatiche e di supporto. Non esistono antidoti specifici. Non sono disponibili informazioni sull'eliminazione di nimesulide tramite emodialisi: dato il suo grado elevato di legame alle proteine plasmatiche (fino al 97,5%), è improbabile che la dialisi risulti utile in caso di sovradosaggio. L'emesi e/o il carbone attivo (da 60 a 100 g negli adulti) e/o i catartici osmotici possono essere indicati, se somministrati entro 4 ore in pazienti con sintomi da sovradosaggio o che hanno assunto elevate dosi di nimesulide. La diuresi forzata, l'alcalinizzazione delle urine, l'emodialisi o l'emoperfusione possono non risultare utili a causa del legame elevato con le proteine. Occorre monitorare la funzionalità renale ed epatica.

Effetti indesiderati

Il seguente elenco di effetti indesiderati si basa sui risultati di sperimentazioni cliniche controllate* (su circa 7.800 pazienti) e sui dati di farmacovigilanza. I casi riportati classificati come molto comuni (>1/10); comuni (>1/100, <1/10), non comuni (>1/1.000, <1/100); rari (>1/10.000, <1/1.000); molto rari (<1/10.000), inclusi i casi isolati.

Alterazioni del sangue e sistema linfatico	Rari	Anemia* Eosinofilia *
	Molto rari	Trombocitopenia Pancitopenia Porpora
Alterazioni del sistema immunitario	Rari	Ipersensibilità*
	Molto rari	Anafilassi
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione	Rari	Iperkaliemia*
Disturbi psichiatrici	Rari	Ansia* Nervosismo* Incubi*
Alterazioni del sistema nervoso	Non comuni	Vertigini*
	Molto rari	Mal di testa Sonnolenza Encefalopatia (sindrome di Reye)
Disturbi oculari	Rari	Visione sfuocata *
	Molto rari	Disturbi visivi
Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare	Molto rari	Vertigini
Alterazioni cardiache	Rari	Tachicardia*
Alterazioni del sistema vascolare	Non comuni	Ipertensione*
	Rari	Emorragia* Fluttuazioni della pressione arteriosa* Vampate di calore *
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino.	Non comuni	Dispnea*
	Molto rari	Asma Broncospasmo

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Comuni	Diarrea* Nausea* Vomito*
	Non comuni	Stipsi* Flatulenza* Gastrite*
	Molto rari	Dolori addominali Dispepsia Stomatite Melena Emorragie gastrointestinali Ulcera e perforazione duodenale Ulcera e perforazione gastrica
Alterazioni del sistema epatobiliare (vedere "Precauzioni per l'uso")	Molto rari	Epatite Epatite fulminante (inclusi casi letali) Ittero Colestasi
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comuni	Prurito* Eruzioni* Aumento della sudorazione*
	Rari	Eritema* Dermatite*
	Molto rari	Orticaria Edema angioneurotico Edema del viso Eritema multiforme Sindrome di Stevens Johnson Necrolisi epidermica tossica
Alterazioni renali e delle vie urinarie	Rari	Disuria* Ematuria* Ritenzione urinaria*
	Molto rari	Insufficienza renale Oliguria Nefrite interstiziale
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	Non comuni	Edema*
	Rari	Malessere* Astenia*
	Molto rari	Ipotermia
Indagini diagnostiche	Comuni	Aumento degli enzimi epatici*

** dati di frequenza ricavati dalle sperimentazioni cliniche*

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.
E' importante comunicare al medico o al farmacista la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato anche non descritto nel presente foglio illustrativo.

Scadenza e conservazione

Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.
La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro correttamente conservato.
Compresse e granulato per sospensione orale: nessuna particolare precauzione per la conservazione.
Supposte: conservare in luogo fresco.

Revisione del foglio illustrativo da parte del Ministero della Salute

TENERE Il MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Allegato II b

FOGLIO ILLUSTRATIVO

<nimesulide betaciclodestrina> 400 mg compresse
<nimesulide betaciclodestrina>400 mg granulato per sospensione orale

M01AX17 nimesulide β-ciclodestrina

Composizione
<nimesulide betaciclodestrina> 400 mg compresse
1 compressa contiene:
Principio attivo: nimesulide β-ciclodestrina 400 mg. (pari a nimesulide 100 mg). Eccipienti:
<nimesulide betaciclodestrina> 400 mg granulato per sospensione orale
1 bustina contiene:
Principio attivo: nimesulide β-ciclodestrina 400 mg (pari a nimesulide 100 mg). Eccipienti:

Forma farmaceutica e contenuto
<nimesulide betaciclodestrina> 400 mg compresse: 30 compresse.
<nimesulide betaciclodestrina> 400 mg granulato per sospensione orale: 30 bustine.

Categoria farmacoterapeutica
Farmaco antinfiammatorio/antireumatico non steroideo.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Produttore e controllore finale

Indicazioni terapeutiche
Trattamento del dolore acuto.
Trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa.
Dismenorrea primaria.

Controindicazioni
Ipersensibilità nota a nimesulide o agli eccipienti del prodotto.
Precedenti reazioni di ipersensibilità (per esempio, broncospasmo, rinite, orticaria) in risposta all'acido acetilsalicilico o ad altri farmaci anti-infiammatori non steroidei.
Precedenti reazioni epatotossiche alla nimesulide.
Ulcera gastrica o duodenale attiva, precedenti ulcere o emorragie gastrointestinali ricorrenti, emorragie cerebrovascolari, altre emorragie o patologie emorragiche in corso.
Disturbi gravi della coagulazione.
Scompenso cardiaco grave.
Insufficienza renale grave.
Insufficienza epatica.
Bambini al di sotto dei 12 anni.
Terzo trimestre di gravidanza e allattamento.

Precauzioni per l'uso
Il rischio di effetti indesiderati può essere ridotto usando <nimesulide betaciclodestrina> per il minor tempo possibile.
Sospendere il trattamento se non si osservano benefici.

In rari casi è stata riportata un'associazione tra <nimesulide betaciclodestrina> e reazioni epatiche gravi, inclusi alcuni rarissimi casi di decesso. I pazienti che accusano sintomi compatibili con lesioni epatiche durante il trattamento con <nimesulide betaciclodestrina> (per esempio, anoressia, nausea, vomito, dolori addominali, spossatezza, urine scure) o i pazienti che presentano nel corso del trattamento test anormali di funzionalità epatica devono sospendere il trattamento. Questi pazienti non dovrebbero più utilizzare nimesulide. Lesioni epatiche, reversibili nella maggior parte dei casi, sono state riportate dopo esposizione breve al farmaco.
Durante il trattamento con <nimesulide betaciclodestrina> deve essere evitata la concomitante somministrazione di farmaci di cui è nota l'epatotossicità e l'abuso di alcolici in quanto possono aumentare il rischio di reazioni epatiche.
Durante la terapia con <nimesulide betaciclodestrina>, occorre avvertire i pazienti di non assumere altri analgesici. Non è consigliato l'uso concomitante di diversi FANS.
In qualsiasi momento durante il trattamento si possono manifestare emorragie, ulcere o perforazioni gastrointestinali con o senza sintomi di preavviso o precedenti eventi gastrointestinali. Se si manifestano emorragie o ulcere gastrointestinali, sospendere il trattamento con nimesulide. Usare nimesulide con cautela nei pazienti con patologie gastrointestinali, inclusi precedenti ulcera peptica, emorragie gastrointestinali, colite ulcerosa o morbo di Crohn.
Nei pazienti con insufficienza renale o cardiaca, occorre cautela perché l'uso di <nimesulide betaciclodestrina> può danneggiare la funzionalità renale. In tal caso, sospendere il trattamento.
I pazienti anziani sono particolarmente sensibili agli eventi avversi dei FANS, incluse emorragie e perforazioni gastrointestinali, insufficienza renale, cardiaca o epatica. E' quindi consigliabile un costante monitoraggio clinico.
Poiché nimesulide può interferire con la funzionalità piastrinica, va usata con cautela nei pazienti con diatesi emorragica. <nimesulide betaciclodestrina> non rappresenta tuttavia un sostituto dell'acido acetilsalicilico nella profilassi cardiovascolare.
I FANS possono mascherare la febbre dovuta a un'infezione batterica sottostante.
L'uso di <nimesulide betaciclodestrina> può ridurre la fertilità e non è consigliato in donne che cercano una gravidanza. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che vengono sottoposte ad accertamenti per infertilità, si deve considerare la sospensione del trattamento con <nimesulide betaciclodestrina>.

Interazioni

Interazioni farmacodinamiche

I pazienti che ricevono warfarina, agenti anticoagulanti simili o acido acetilsalicilico presentano un maggior rischio di complicanze emorragiche se trattati con <nimesulide betaciclodestrina>. L'associazione è pertanto sconsigliata ed è controindicata in pazienti con patologie gravi della coagulazione. Se non si può evitare l'associazione, monitorare costantemente l'attività anticoagulante.

Interazioni farmacodinamiche/farmacocinetiche con i diuretici

Nei soggetti sani, nimesulide riduce transitoriamente l'effetto di furosemide sull'escrezione di sodio e, in misura minore, sull'escrezione di potassio e riduce la risposta diuretica.
La somministrazione concomitante di furosemide e nimesulide comporta una riduzione (di circa il 20%) dell'AUC e dell'escrezione totale di furosemide, senza comprometterne la *clearance* renale.
L'uso concomitante di furosemide e di <nimesulide betaciclodestrina> richiede cautela in pazienti con patologie renali o cardiache, come riportato nelle opportune precauzioni d'uso.

Interazioni farmacocinetiche con altri farmaci

E' stato riportato che i farmaci anti-infiammatori non steroidei riducono la *clearance* del litio e questo comporta livelli plasmatici elevati e tossicità da litio. Se si prescrive <nimesulide betaciclodestrina> a un paziente in terapia con litio, occorre monitorare costantemente i livelli di litio.

Sono anche state studiate in vivo potenziali interazioni farmacocinetiche con glibenclamide, teofillina, warfarina, digossina, cimetidina e un preparato antiacido (una combinazione di idrossido di alluminio e magnesio). Non sono state osservate interazioni clinicamente significative.

Nimesulide inibisce il CYP2C9. Le concentrazioni plasmatiche dei farmaci che vengono metabolizzate da questo enzima possono aumentare se si somministrano in concomitanza con <nimesulide betaciclodestrina>.

Occorre cautela se nimesulide viene assunta meno di 24 ore prima o dopo il trattamento con metotressato perché i livelli sierici di metotressato possono aumentare causando una maggiore tossicità del farmaco.
Dato il loro effetto sulle prostaglandine renali, gli inibitori delle sintetasi delle prostaglandine come nimesulide possono aumentare la nefrotossicità delle ciclosporine.

Effetti di altri farmaci su nimesulide
Studi in vitro hanno dimostrato che tolbutamide, acido salicilico e acido valproico spostano la nimesulide dai siti di legame con le proteine plasmatiche. Nonostante un possibile effetto sui livelli plasmatici di nimesulide, queste interazioni non sono risultate clinicamente significative

Avvertenze speciali
In caso di accertata intolleranza ad alcuni zuccheri contattare il medico curante prima di assumere il medicinale.
<nimesulide betaciclodestrina> granulato per sospensione orale contiene aspartame fonte di fenilalanina; può essere quindi dannoso per pazienti con fenilchetonuria.

Gravidanza e allattamento
L'uso di <nimesulide betaciclodestrina> è controindicato nell'ultimo trimestre di gravidanza.
Come per gli altri FANS, l'uso di <nimesulide betaciclodestrina> non è consigliato nelle donne che cercano una gravidanza.
Come per gli altri FANS, di cui è nota l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, nimesulide può provocare chiusura prematura del dotto arterioso, ipertensione polmonare, oliguria, oligoamniosi, maggior rischio di emorragie, inerzia uterina ed edema periferico. Sono stati riportati casi isolati di insufficienza renale in neonati di donne che avevano assunto nimesulide nell'ultimo periodo di gravidanza.
Inoltre, studi su conigli hanno dimostrato una tossicità riproduttiva atipica e non sono disponibili dati esaurienti sull'uso di <nimesulide betaciclodestrina> nelle donne in gravidanza. Non è pertanto noto il rischio potenziale per l'uomo e non è raccomandato prescrivere il farmaco durante i primi due trimestri di gravidanza.

Non è noto se <nimesulide betaciclodestrina> viene secreto nel latte umano. <nimesulide betaciclodestrina> è controindicato nelle donne che allattano.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non sono stati effettuati studi sugli effetti di <nimesulide betaciclodestrina> sulla capacità di guidare o usare macchinari. Tuttavia, i pazienti che soffrono di capogiri, vertigini o sonnolenza dopo aver assunto <nimesulide betaciclodestrina> dovrebbero astenersi dal guidare o usare macchinari.

Dose, modo e tempo di somministrazione
<nimesulide betaciclodestrina> deve essere usato per il minor tempo possibile in base alle esigenze cliniche.

Adulti**:**
Compresse o granulato per sospensione orale: 400 mg di nimesulide β-ciclodestrina (= 100 mg di nimesulide) due volte al giorno dopo i pasti.

Anziani: nei pazienti anziani non occorre ridurre la dose giornaliera.

Bambini (<12 anni): <nimesulide betaciclodestrina> è controindicato in questi pazienti.

Adolescenti (da 12 a 18 anni): sulla base del profilo cinetico negli adulti e delle caratteristiche farmacodinamiche di nimesulide, non è necessario modificare la dose in questi pazienti.

Insufficienza renale: sulla base della farmacocinetica, non è necessario modificare la dose nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (*clearance* della creatinina 30-80 ml/min), <nimesulide betaciclodestrina> è invece controindicato in caso di insufficienza renale grave (*clearance* della creatinina < 30ml/min).

Insufficienza epatica: l'uso di <nimesulide betaciclodestrina> è controindicato in pazienti con insufficienza epatica.

Sovradosaggio

I sintomi associati a sovradosaggio acuto di FANS si limitano di solito a sonnolenza, torpore, nausea, vomito e dolori epigastrici, generalmente reversibili con terapia di supporto. Si possono manifestare emorragie gastrointestinali. Si possono manifestare anche, sia pur raramente, ipertensione, insufficienza renale acuta, insufficienza respiratoria e coma. Dopo ingestione di FANS a dosi terapeutiche sono state riportate reazioni di anafilassi, che si potrebbero manifestare anche dopo sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio da FANS i pazienti vanno gestiti con terapie sintomatiche e di supporto. Non esistono antidoti specifici. Non sono disponibili informazioni sull'eliminazione di nimesulide tramite emodialisi: dato il suo grado elevato di legame alle proteine plasmatiche (fino al 97,5%), è improbabile che la dialisi risulti utile in caso di sovradosaggio. L'emesi e/o il carbone attivo (da 60 a 100 g negli adulti) e/o i catartici osmotici possono essere indicati, se somministrati entro 4 ore in pazienti con sintomi da sovradosaggio o che hanno assunto elevate dosi di nimesulide. La diuresi forzata, l'alcalinizzazione delle urine, l'emodialisi o l'emoperfusione possono non risultare utili a causa del legame elevato con le proteine. Occorre monitorare la funzionalità renale ed epatica.

Effetti indesiderati

Il seguente elenco di effetti indesiderati si basa sui risultati di sperimentazioni cliniche controllate* (su circa 7.800 pazienti) e sui dati di farmacovigilanza. I casi riportati classificati come molto comuni (>1/10); comuni (>1/100, <1/10), non comuni (>1/1.000, <1/100); rari (>1/10.000, <1/1.000); molto rari (<1/10.000), inclusi i casi isolati.

Alterazioni del sangue e sistema linfatico	Rari	Anemia* Eosinofilia *
	Molto rari	Trombocitopenia Pancitopenia Porpora
Alterazioni del sistema immunitario	Rari	Ipersensibilità*
	Molto rari	Anafilassi
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione	Rari	Iperkaliemia*
Disturbi psichiatrici	Rari	Ansia* Nervosismo* Incubi*
Alterazioni del sistema nervoso	Non comuni	Vertigini*
	Molto rari	Mal di testa Sonnolenza Encefalopatia (sindrome di Reye)
Disturbi oculari	Rari	Visione sfuocata *
	Molto rari	Disturbi visivi
Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare	Molto rari	Vertigini
Alterazioni cardiache	Rari	Tachicardia*
Alterazioni del sistema vascolare	Non comuni	Ipertensione*
	Rari	Emorragia* Fluttuazioni della pressione arteriosa* Vampate di calore *
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino.	Non comuni	Dispnea*
	Molto rari	Asma Broncospasmo

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Comuni	Diarrea* Nausea* Vomito*
	Non comuni	Stipsi* Flatulenza* Gastrite*
	Molto rari	Dolori addominali Dispepsia Stomatite Melena Emorragie gastrointestinali Ulcera e perforazione duodenale Ulcera e perforazione gastrica
Alterazioni del sistema epatobiliare (vedere "Precauzioni per l'uso")	Molto rari	Epatite Epatite fulminante (inclusi casi letali) Ittero Colestasi
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comuni	Prurito* Eruzioni* Aumento della sudorazione*
	Rari	Eritema* Dermatite*
	Molto rari	Orticaria Edema angioneurotico Edema del viso Eritema multiforme Sindrome di Stevens Johnson Necrolisi epidermica tossica
Alterazioni renali e delle vie urinarie	Rari	Disuria* Ematuria* Ritenzione urinaria*
	Molto rari	Insufficienza renale Oliguria Nefrite interstiziale
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	Non comuni	Edema*
	Rari	Malessere* Astenia*
	Molto rari	Ipotermia
Indagini diagnostiche	Comuni	Aumento degli enzimi epatici*

** dati di frequenza ricavati dalle sperimentazioni cliniche*

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.
E' importante comunicare al medico o al farmacista la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato anche non descritto nel presente foglio illustrativo.

Scadenza e conservazione
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione
Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.
La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro correttamente conservato.

Revisione del foglio illustrativo da parte del Ministero della Salute

TENERE II MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Allegato II c

FOGLIO ILLUSTRATIVO

nimesulide 3% gel

nimesulide

Composizione
<nimesulide> 3% gel contiene 3% p/p di nimesulide (1 g di gel contiene 30 mg di nimesulide).
Eccipienti:

Forma farmaceutica e contenuto
Gel per uso cutaneo
Tubo da 30 o 50 g di gel al 3% di nimesulide.

Categoria farmacoterapeutica
Antinfiammatori non steroidei per uso topico.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Produttore e controllore finale

Indicazioni terapeutiche
Sollievo sintomatico del dolore associato a distorsioni e tendiniti traumatiche acute.
Controindicazioni
Ipersensibilità nota a nimesulide o agli altri eccipienti nel gel.
Uso in pazienti in cui l'aspirina o altri prodotti farmaceutici che inibiscono la sintesi delle prostaglandine hanno indotto reazioni allergiche come rinite, orticaria o broncospasmo.
Uso sulla pelle lacerata o disepitelizzata o in presenza di infezioni locali.
Uso insieme ad altre creme topiche.
Uso nei bambini al di sotto dei 12 anni.

Precauzioni per l'uso

<nimesulide>3% gel non va applicato su lesioni cutanee o ferite aperte.
<nimesulide>3% gel non deve entrare in contatto con gli occhi o le mucose. In caso di contatto accidentale, lavare subito con acqua.
Il prodotto non va assolutamente ingerito. Lavare le mani dopo l'applicazione.
Non applicare <nimesulide>3% gel in presenza di medicazioni chiuse.
Non usare <nimesulide>3% gel nei bambini al di sotto dei 12 anni (vedere Controindicazioni).
Si possono ridurre gli effetti indesiderati usando la dose minima efficace per il minor tempo possibile.

Trattare con cautela i pazienti con emorragie gastrointestinali attive o sospetta ulcera peptica, grave insufficienza renale o epatica, gravi patologie della coagulazione o insufficienza cardiaca grave / non controllata.
Poiché <nimesulide>3% gel non è stato studiato in soggetti ipersensibili, occorre prestare particolare cautela nel trattare pazienti con ipersensibilità nota ad altri FANS. Non si può escludere la possibilità di insorgenza di ipersensibilità durante la terapia.
Poiché con altri FANS topici si possono manifestare sensazione di bruciore e, in casi eccezionali, fotodermatite, occorre prestare particolare attenzione anche dopo il trattamento con <nimesulide>3% gel.
Ai pazienti va sconsigliata l'esposizione alla luce solare diretta o a lampade abbronzanti per ridurre il rischio di fotosensibilizzazione.
Se i sintomi persistono o i disturbi si aggravano, consultare il medico.

Interazioni
Per via topica, non sono note o previste interazioni tra <nimesulide>3% gel e altri prodotti farmaceutici.

Avvertenze speciali
Il prodotto contiene paraidrossibenzoati: queste sostanze possono provocare l'insorgenza di reazioni allergiche, generalmente di tipo ritardato, come la dermatite da contatto e, più raramente, reazioni di tipo immediato con orticaria e broncospasmo.

Gravidanza ed allattamento
Non sono disponibili dati sull'uso topico di <nimesulide>3% gel nelle donne in gravidanza e allattamento. Pertanto non usare <nimesulide>3% gel in gravidanza o allattamento se non è assolutamente necessario.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non sono stati effettuati studi sugli effetti di <nimesulide>3% gel sulla capacità di guidare e usare macchinari.

Dose, modo e tempo di somministrazione
Adulti**:** Applicare 2 o 3 volte al giorno uno strato sottile di <nimesulide>3% gel sulla zona interessata (di solito 3 g, corrispondenti a una striscia lunga 6-7 cm) massaggiando fino a completo assorbimento.
Durata del trattamento: 7 – 15 giorni.
Bambini al di sotto dei 12 anni**:** <nimesulide>3% gel non è stato studiato nei bambini. Non sono state quindi determinate la sicurezza e l'efficacia e il prodotto non va usato nei bambini (vedere Controindicazioni).

Sovradosaggio
Non si prevedono intossicazioni da nimesulide dovute all'applicazione topica di <nimesulide>3% gel, soprattutto poiché i livelli plasmatici massimi di nimesulide dopo l'applicazione di <nimesulide>3% gel sono molto inferiori a quelli dopo somministrazione per via sistemica.

Effetti indesiderati

Il seguente elenco di effetti collaterali si basa su studi clinici in un numero limitato di pazienti in cui sono state riportate lievi reazioni locali. I casi riportati sono classificati come molto comuni (>1/10); comuni (>1/100, <1/10), non comuni (>1/1.000, <1/100); rari (>1/10.000, <1/1.000); molto rari (<1/10.000), inclusi i casi isolati.

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo (vedi anche "Precauzioni per l'uso)	Comuni	Prurito Eritema

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo reduce il rischio di effetti indesiderati.

E' importante comunicare al medico o al farmacista la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato anche non descritto nel foglio illustrativo

Scadenza e conservazione
Vedere la data di scadenza indicate sulla confezione
Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.
La data di scadenza indicate si riferisce al prodotto in confezionamento integro correttamente conservato.

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C

Revisione del foglio illustrativo da parte del Ministero della Salute

TENERE FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI

04A06789

GIANFRANCO TATOZZI, *direttore* FRANCESCO NOCITA, *redattore*

(G403100/1) Roma, 2004 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. - S.

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

CANONI DI ABBONAMENTO ANNO 2004 (*)

Ministero dell'Economia e delle Finanze - *Decreto 24 dicembre 2003 (G.U. n. 36 del 13 febbraio 2004)*

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE I (legislativa)

			CANONE DI ABBONAMENTO
Tipo A	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:		
	(di cui spese di spedizione € 219,04)	- annuale	€ **397,47**
	(di cui spese di spedizione € 109,52)	- semestrale	€ **217,24**
Tipo A1	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i soli supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:		
	(di cui spese di spedizione € 108,57)	- annuale	€ **284,65**
	(di cui spese di spedizione € 54,28)	- semestrale	€ **154,32**
Tipo B	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte Costituzionale:		
	(di cui spese di spedizione € 19,29)	- annuale	€ **67,12**
	(di cui spese di spedizione € 9,64)	- semestrale	€ **42,06**
Tipo C	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti della CE:		
	(di cui spese di spedizione € 41,27)	- annuale	€ **166,66**
	(di cui spese di spedizione € 20,63)	- semestrale	€ **90,83**
Tipo D	Abbonamento ai fascicoli della serie destinata alle leggi e regolamenti regionali:		
	(di cui spese di spedizione € 15,31)	- annuale	€ **64,03**
	(di cui spese di spedizione € 7,65)	- semestrale	€ **39,01**
Tipo E	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:		
	(di cui spese di spedizione € 50,02)	- annuale	€ **166,38**
	(di cui spese di spedizione € 25,01)	- semestrale	€ **89,19**
Tipo F	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:		
	(di cui spese di spedizione € 344,93)	- annuale	€ **776,66**
	(di cui spese di spedizione € 172,46)	- semestrale	€ **411,33**
Tipo F1	Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari con i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali:		
	(di cui spese di spedizione € 234,45)	- annuale	€ **650,83**
	(di cui spese di spedizione € 117,22)	- semestrale	€ **340,41**

N.B.: L'abbonamento alla GURI tipo A, A1, F, F1 comprende gli indici mensili
Integrando con la somma di € **80,00** *il versamento relativo al tipo di abbonamento alla* Gazzetta Ufficiale - *parte prima - prescelto, si riceverà anche l'Indice Repertorio Annuale Cronologico per materie anno 2004.*

BOLLETTINO DELLE ESTRAZIONI

Abbonamento annuo (incluse spese di spedizione) € **86,00**

CONTO RIASSUNTIVO DEL TESORO

Abbonamento annuo (incluse spese di spedizione) € **55,00**

PREZZI DI VENDITA A FASCICOLI
(Oltre le spese di spedizione)

Prezzi di vendita:		
	serie generale	€ 0,77
	serie speciali (escluso concorsi), ogni 16 pagine o frazione	€ 0,80
	fascicolo serie speciale, *concorsi*, prezzo unico	€ 1,50
	supplementi (ordinari e straordinari), ogni 16 pagine o frazione	€ 0,80
	fascicolo Bollettino Estrazioni, ogni 16 pagine o frazione	€ 0,80
	fascicolo Conto Riassuntivo del Tesoro, prezzo unico	€ 5,00

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE II (inserzioni)

Abbonamento annuo	*(di cui spese di spedizione € 120,00)*		€ **318,00**
Abbonamento semestrale	*(di cui spese di spedizione € 60,00)*		€ **183,50**
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione (oltre le spese di spedizione)		€ 0,85	

I.V.A. 20% inclusa

RACCOLTA UFFICIALE DEGLI ATTI NORMATIVI

Abbonamento annuo		€ **188,00**
Abbonamento annuo per regioni, province e comuni		€ **175,00**
Volume separato (oltre le spese di spedizione)	€ 17,50	

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

Per l'estero i prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, anche per le annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, devono intendersi raddoppiati. Per il territorio nazionale i prezzi di vendita dei fascicoli separati, compresi i supplementi ordinari e straordinari, relativi ad anni precedenti, devono intendersi raddoppiati. Per intere annate è raddoppiato il prezzo dell'abbonamento in corso. Le spese di spedizione relative alle richieste di invio per corrispondenza di singoli fascicoli, vengono stabilite, di volta in volta, in base alle copie richieste.

N.B. - Gli abbonamenti annui decorrono dal 1° gennaio al 31 dicembre, i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno e dal 1° luglio al 31 dicembre.

Restano confermati gli sconti in uso applicati ai soli costi di abbonamento

ABBONAMENTI UFFICI STATALI
Resta confermata la riduzione del 52% applicata sul solo costo di abbonamento

* tariffe postali di cui al Decreto 13 novembre 2002 (G.U. n. 289/2002) e D.P.C.M. 27 novembre 2002 n. 294 (G.U. 1/2003) per soggetti iscritti al R.O.C.

€ 2,40